

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG PHỤ CỦA DUNG DỊCH NHỎ MẮT ATROPINE 0,05% TRONG KIỂM SOÁT TIẾN TRIỂN CẬN THỊ

Trần Đình Minh Huy¹, Hoàng Quang Bình²
Ngô Thị Thanh Tú^{2*}, Trần Văn Kết³

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi kích thước đồng tử, biên độ điều tiết, các tác dụng phụ ở nhóm bệnh nhân (BN) sử dụng Atropine 0,05% so với nhóm BN sử dụng Natri Clorid (NaCl) 0,9%. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn có nhóm chứng trên 106 mắt ở BN từ 7 - 12 tuổi được khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ từ tháng 01 - 10/2023. **Kết quả:** Nhóm sử dụng Atropine 0,05% có trung bình thay đổi biên độ điều tiết từ $-3,3 \pm 3,4D$; kích thước đồng tử $0,6 \pm 0,9mm$ so với $-0,6 \pm 3,8D$ ($p < 0,001$); $-0,01 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) tương ứng ở nhóm chứng. Ngoại trừ BN có phản nản chói mắt, các tác dụng phụ khác không khác biệt giữa hai nhóm. **Kết luận:** Atropine 0,05% làm giảm biên độ điều tiết và tăng kích thước đồng tử, dẫn đến tình trạng chói mắt ở 2 tuần nhưng thích nghi tốt hơn sau 6 tháng. Thị lực, độ cong giác mạc, nhãn áp khác biệt không có ý nghĩa so với ban đầu và giữa hai nhóm nghiên cứu.

Từ khóa: Atropine nồng độ thấp; Kiểm soát cận thị; Tiến triển cận thị.

EVALUATION OF THE SIDE EFFECTS OF 0.05% ATROPINE EYE DROPS IN CONTROLLING THE PROGRESSION OF MYOPIA

Abstract

Objectives: To evaluate the change in pupil size, accommodation amplitude, and side effects of the 0.05% Atropine eye drops compared to those using 0.9% Sodium Chloride eye drops. **Methods:** A randomized, placebo-controlled trial

¹Bộ môn Mắt - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ

³Bệnh viện Mắt Sài Gòn - Cần Thơ

*Tác giả liên hệ: Ngô Thị Thanh Tú (ngothanhtu.dr@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.922>

involving 106 eyes aged 7 - 12 years with myopia at Can Tho Eye - Odontology Hospital from January 2023 to October 2023. **Results:** The mean change in accommodation amplitude was $-3,3 \pm 3,4D$; the pupil diameter was $0,6 \pm 0,9mm$ in the Atropine group compared to $0,6 \pm 3,8D$ ($p < 0.001$) and $-0,01 \pm 0,7$ ($p < 0.01$) in the placebo group, respectively. Except for photophobia, side effects were similar across the two groups. **Conclusion:** 0.05% Atropine reduced accommodative amplitude and increased pupil size, which resulted in photophobia at 2 weeks but became more tolerable after 6 months. Visual acuity, corneal curvature, and intraocular pressure showed no significant difference from baseline and between the two groups.

Keywords: Low concentration atropine; Myopia control; Myopia progression.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, tật khúc xạ là nguyên nhân gây giảm thị lực hàng đầu ở người trẻ, trong đó, cận thị cao là nguyên nhân chủ yếu gây mất thị lực ở người trẻ trong độ tuổi lao động [1]. Dự đoán đến năm 2050, có khoảng một nửa dân số toàn cầu mắc cận thị và 10% có cận thị cao nếu không có chiến lược can thiệp hữu hiệu [2]. Trong các phương pháp điều trị hiện nay, Atropine nhỏ mắt là thuốc duy nhất có hiệu quả kiểm soát tiến triển cận thị [3]. Atropine nồng độ thấp ($< 0,1\%$) được chứng minh có lợi ích về hiệu quả điều trị cũng như an toàn trong sử dụng thuốc, trong đó, nồng độ $0,05\%$ có lợi ích tổng thể cao nhất [3, 4]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Đánh giá các tác dụng phụ của Atropine 0,05% trong kiểm soát tiến triển cận thị ở trẻ em.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN từ 7 - 12 tuổi, cận thị $\geq -1.00D$ không hoặc có kèm loạn thị $\leq -2.50D$ ở cả hai mắt.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có các bệnh lý ở mắt ngoài tật khúc xạ; BN có tiền sử hoặc dị ứng với Atropine.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 01 - 10/2023 tại Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn có nhóm chứng.

* *Cỡ mẫu:* Ước lượng cỡ mẫu theo công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu so sánh hai trung bình với α là sai lầm loại I, chọn $\alpha = 0,05$, mức tin cậy 95%; β là sai lầm loại II, chọn $\beta = 0,1$;

lực mẫu 90%. Theo nghiên cứu của Yam và CS [5], $\mu_1 = 1,03\text{mm}$ là trung bình thay đổi kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường của nhóm được điều trị bằng thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05%, độ lệch chuẩn $\sigma_1 = 1,02$, $n_1 = 109$; tương ứng nhóm chứng có $\mu_2 = 0,13\text{mm}$, độ lệch chuẩn $\sigma_2 = 1,07$, $n_2 = 111$ [5]. Ước tính khả năng mất mẫu khoảng 10%, số lượng mắt cần cho mỗi nhóm tối thiểu là $n = 32$, cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 64.

* *Thuốc sử dụng trong nghiên cứu:* Thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05%; dung dịch NaCl 0,9%; dung dịch nhỏ mắt liệt điều tiết Cyclopentolate Hydrochloride 1% (Cyclofez).

* *Phương tiện nghiên cứu:* Máy đo khúc xạ tự động, máy quang sinh trắc Anterion (Heidelberg Inc., Đức), sinh hiển vi khám mắt, bảng thị lực Snellen, bảng đo thị lực gần, thước đo khoảng cách điều tiết RAF (Royal Air Force).

* *Các bước tiến hành nghiên cứu:* BN được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm bằng cách bốc thăm. Phiếu thăm được chuẩn bị bởi cộng tác viên không tham gia khám, tư vấn cho BN và phụ huynh, gồm phiếu ghi số 1 và ghi số 2 theo tỷ lệ 1:1 đặt vào chung một hộp phiếu.

Sau đó, phụ huynh được bốc thăm ngẫu nhiên trong hộp phiếu thăm. Phiếu thăm có số 1 vào nhóm sử dụng

Atropine nhỏ mắt 0,05%, phiếu thăm có số 2 vào nhóm sử dụng NaCl 0,9%. Sau đó, BN được khám mắt, đo thị lực không kính, đo thị lực chỉnh kính tốt nhất, đo thị lực gần, đo biên độ điều tiết bằng cách xác định cận điểm bởi thước RAF theo phương pháp push-down, xác định khoảng cách từ mắt đến cận điểm với đơn vị tính bằng cm, sau đó chuyển sang Diop, đo nhãn áp, đo chiều dài trục nhãn cầu, kích thước đồng tử được đo bằng máy quang sinh trắc Anterion với điều kiện phòng đầy đủ ánh sáng, xác định kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường. Sau đó, cho BN trong phòng tối 15 phút, đo lại trong điều kiện phòng tối (tắt hết đèn trong phòng và kéo rèm kín) xác định kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng yếu, độ cong giác mạc. Sau đó, BN được nhỏ thuốc liệt điều tiết. Khi mắt đã liệt điều tiết, BN được đo khúc xạ khách quan bằng máy đo khúc xạ tự động và phát thuốc, hẹn lần khám tiếp theo.

Tất cả các biến số được ghi nhận ở cả hai mắt vào các lần khám: Lần đầu, sau 2 tuần, 3 tháng, 6 tháng. Sự thay đổi của các biến số tại các thời điểm được so sánh với lần đầu và giữa hai nhóm.

* *Xử lý số liệu:* Nhập số liệu và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmon, WA, USA) và SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và đã được sự chấp thuận của Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ ngày 16/9/2022 và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Đại học Y Dược Thành phố

Hồ Chí Minh theo số 1089/ HĐDD-ĐHYD ngày 22/12/2022. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Thành phố Cần Thơ cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 106 mắt được chọn vào nghiên cứu. Trong đó, 56 mắt ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% và 50 mắt ở nhóm NaCl 0,9%.

1. Đặc điểm khúc xạ và sinh trắc nhãn cầu nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu thời điểm ban đầu.

Biến số (đơn vị)	Mẫu	Atropine 0,05%	NaCl 0,9%	p
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$) (năm)	9,74 \pm 1,3	9,86 \pm 1,4	9,6 \pm 1,2	0,39
Giới tính (nam, %)	45,3	42,9	48,0	0,6
Cha mẹ cận thị (có, %)	32,4	46,4	32,0	0,15
Thời gian nhìn gần ($\bar{X} \pm SD$) (giờ)	2,26 \pm 0,9	2,29 \pm 0,9	2,34 \pm 1,1	0,12
Thời gian ngoài trời ($\bar{X} \pm SD$) (giờ)	2,17 \pm 0,8	2,21 \pm 0,81	2,12 \pm 0,81	0,55
Thị lực xa chính kính tốt nhất (logMAR)	-0,002 \pm 0,02	-0,003 \pm 0,02	-0,001 \pm 0,02	0,6
Thị lực gần (logMAR)	0,17 \pm 0,078	0,167 \pm 0,076	0,172 \pm 0,081	0,86
Biên độ điều tiết ($\bar{X} \pm SD$) (D)	12,96 \pm 3,0	12,33 \pm 2,7	13,67 \pm 3,2	0,06
Kích thước đồng tử ánh sáng bình thường ($\bar{X} \pm SD$) (mm)	6,4 \pm 0,9	6,5 \pm 0,9	6,4 \pm 0,1	0,83
Kích thước đồng tử ánh sáng yếu ($\bar{X} \pm SD$) (mm)	6,8 \pm 0,9	7,0 \pm 0,7	6,6 \pm 1,0	0,05
K1 (D)	43,05 \pm 1,4	43,26 \pm 1,7	42,82 \pm 0,9	0,1
K2 (D)	44,57 \pm 1,5	44,71 \pm 1,6	44,42 \pm 1,3	0,3
K trung bình (D)	43,81 \pm 1,38	43,97 \pm 1,61	43,63 \pm 1,06	0,16
Nhãn áp (mmHg)	17,21 \pm 2,22	17,04 \pm 2,34	17,4 \pm 2,09	0,4

2. Thay đổi các biến số trong 6 tháng

Bảng 2. So sánh trung bình các biến số giữa hai nhóm thời điểm 3 và 6 tháng.

Biến số	Atropine 0,05% ($\bar{X} \pm SD$)	NaCl 0,9% ($\bar{X} \pm SD$)	P
Thị lực xa chính kính tốt nhất (LogMAR):			
3 tháng	0,00 ± 0,02	0,003 ± 0,02	0,3
6 tháng	-0,002 ± 0,02	0,0 ± 0,02	0,58
Thị lực gần (LogMAR):			
3 tháng	0,15 ± 0,06	0,14 ± 0,05	0,2
6 tháng	0,157 ± 0,058	0,156 ± 0,056	0,97
Biên độ điều tiết (D):			
3 tháng	8,67 ± 3,12	13,59 ± 2,79	< 0,0001
6 tháng	9,02 ± 2,41	13,1 ± 2,4	< 0,0001
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng bình thường (mm):			
3 tháng	7,19 ± 0,66	6,42 ± 0,8	< 0,0001
6 tháng	7,06 ± 0,71	6,41 ± 0,92	0,0005
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng yếu (mm):			
3 tháng	7,33 ± 0,67	6,65 ± 0,77	< 0,0001
6 tháng	7,28 ± 0,67	6,85 ± 0,76	0,002
K1 (D):			
3 tháng	43,26 ± 1,65	42,76 ± 0,93	0,04
6 tháng	43,27 ± 1,66	42,77 ± 0,93	0,06
K2 (D):			
3 tháng	44,72 ± 1,63	44,42 ± 1,16	0,26
6 tháng	44,76 ± 1,64	44,47 ± 1,15	0,3
K trung bình (D):			
3 tháng	43,96 ± 1,61	43,75 ± 0,97	0,12
6 tháng	44,0 ± 1,62	43,6 ± 0,97	0,12
Nhãn áp (mmHg):			
3 tháng	18,2 ± 2,37	18,3 ± 1,97	0,8
6 tháng	16,6 ± 1,92	17,9 ± 1,74	0,0004

Thời điểm 3 tháng, 6 tháng, trung bình biên độ điều tiết, kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường và trong môi trường ánh sáng yếu khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu.

Bảng 3. So sánh trung bình thay đổi các biến số giữa hai nhóm tại thời điểm 6 tháng so với ban đầu.

Biến số	Atropine 0,05%		NaCl 0,9%	Giá trị p
	$(\bar{X} \pm SD)$		$(\bar{X} \pm SD)$	
Thị lực xa chính kính tốt nhất (logMAR)	0,001 ± 0,03		0,001 ± 0,03	0,9
Thị lực gần (logMAR)	-0,01 ± 0,06		- 0,02 ± 0,09	0,8
Biên độ điều tiết (D)	-3,3 ± 3,4		-0,6 ± 3,8	< 0,001
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng bình thường (mm)	0,6 ± 0,9		- 0,01 ± 0,7	< 0,001
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng yếu (mm)	0,3 ± 0,6		0,3 ± 0,8	0,8
K1 (D)	0,015 ± 0,21		-0,049 ± 0,23	0,2
K2 (D)	0,046 ± 0,29		0,049 ± 0,38	0,8
K trung bình (D)	0,04 ± 0,21		- 0,03 ± 0,31	0,5
Nhãn áp (mmHg)	-0,48 ± 2,6		0,46 ± 2,7	0,1

Sau 6 tháng, nhóm sử dụng Atropine 0,05% có trung bình thay đổi biên độ điều tiết, kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng NaCl 0,9%.

Bảng 4. So sánh tỷ lệ tác dụng phụ giữa hai nhóm trong 6 tháng.

Biến số	Atropine 0,05%		NaCl 0,9%		Giá trị p
	n (%)		n (%)		
	Có	Không	Có	Không	
Phản nản chói mắt	20 (35,7)	36 (64,3)	0 (0)	50 (100)	< 0,001
Phản nản khó khăn khi nhìn gần	4 (7,1)	52 (92,9)	0 (0)	50 (100)	0,12
Dị ứng tại mắt	2 (3,6)	54 (96,4)	2 (4,0)	48 (96,0)	1,0

Tỷ lệ BN phản nản chói mắt giữa hai nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

Tăng kích thước đồng tử dẫn đến tình trạng sợ ánh sáng và giảm lực điều tiết là yếu tố quan trọng quyết định nồng độ Atropine ban đầu được lựa chọn để kiểm soát tiến triển cận thị [4, 6].

Kết quả nghiên cứu Atropine 0,05% làm tăng kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường. Quá trình thay đổi kích thước đồng tử không tăng theo thời gian sử dụng thuốc theo ghi nhận từ thời điểm 3 tháng ($0,75 \pm 0,77\text{mm}$) đến 6 tháng ($0,6 \pm 0,9\text{mm}$), phù hợp với nhận định theo nghiên cứu 2 năm của một báo cáo thuộc giai đoạn 2 của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng điều trị Atropine nồng độ thấp tại Hồng Kông [7]. Tỷ lệ BN phản nản chói mắt xảy ra trong nghiên cứu ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% của chúng tôi là 35,7% (95%CI: 24,5 - 48,8). Các trường hợp chói mắt được ghi nhận vào thời điểm trong 2 tuần sau dùng thuốc, khi BN tiếp xúc với ánh sáng ngoài trời vào buổi sáng. Đến 6 tháng, hầu hết BN đều dung nạp tốt. Kết quả này phù hợp với nhận định sự nhạy cảm với ánh sáng liên quan đến tăng kích thước đồng tử sau khi sử dụng Atropine 0,05% xảy ra tạm thời, không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống liên quan đến thị giác của BN [5, 8].

Kết quả thay đổi biên độ điều tiết trong nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Yam và CS [5], nhóm sử dụng Atropine 0,05% khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng. Cảm giác khó khăn khi nhìn gần chỉ có ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% với tỷ lệ 7,1% (04 mắt; 02 BN) được phát hiện trong 2 tuần đầu sau dùng thuốc, tại lần khám 3 tháng, BN không còn triệu chứng này, có thể vì việc khó khăn khi nhìn gần không đáng kể và BN thích nghi tốt.

Thị lực xa chính kính tốt nhất, độ cong giác mạc, nhãn áp ở cả hai nhóm thay đổi không đáng kể trong thời gian nghiên cứu và không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Yam và CS [5] và nghiên cứu phân tích tổng hợp dạng hệ thống của Lawrenson và CS [3]. Li FF và CS [9] không ghi nhận sự khác biệt về thay đổi độ cong giác mạc của Atropine 0,05% với giả dược. Tác dụng kiểm soát cận thị của Atropine nồng độ thấp chủ yếu làm chậm kéo dài trục nhãn cầu, không làm thay đổi đáng kể độ cong giác mạc.

Tỷ lệ viêm kết mạc dị ứng được ghi nhận ở cả hai nhóm tương đương với nghiên cứu của Yam [6] và Zhang [10]. Chúng tôi không ghi nhận được các tác dụng phụ khác liên quan đến Atropine trong nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

Thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05% làm giảm biên độ điều tiết, tăng kích thước đồng tử gây cảm giác chói mắt ở BN. Tuy nhiên, BN thích nghi được và ổn định sau 2 tuần. Các tác dụng phụ khác thay đổi không đáng kể giữa hai nhóm.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Bộ môn Mắt, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ, Bệnh viện Mắt - Sài Gòn - Cần Thơ và các cộng tác viên của nhóm nghiên cứu đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện thành công nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Blindness and vision impairment. Accessed. 27/03, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>

2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. May 2016; 123(5): 1036-42. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.01.006

3. Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, et al. Interventions for myopia control in children: A living systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of*

systematic reviews. Feb 16 2023; 2(2):CD014758. DOI:10.1002/14651858.CD014758.pub2

4. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and safety of 8 atropine concentrations for myopia control in children: A network meta-analysis. *Ophthalmology*. Mar 2022; 129(3):322-333. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.016

5. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) Study: A Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology*. Jan 2019; 126(1):113-124. DOI:10.1016/j.ophtha.2018.05.029

6. Tran HDM, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. A meta-analysis assessing change in pupillary diameter, accommodative amplitude, and efficacy of atropine for myopia control. *Asia-Pacific journal of ophthalmology*. Aug 27 2021; 10(5):450-460. DOI: 10.1097/APO.0000000000000414

7. Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: Phase 2 report. *Ophthalmology*. Jul 2020; 127(7):910-919. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.12.011

8. Hsieh MW, Chang HC, Chen YH, Chien KH. Classification-based approaches to myopia control in a Taiwanese cohort. *Frontiers in medicine*. 2022; 9:879210. DOI:10.3389/fmed.2022.879210
9. Li FF, Kam KW, Zhang Y, et al. Differential effects on ocular biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: Low-Concentration atropine for myopia progression study. *Ophthalmology*. Dec 2020; 127(12): 1603-1611. DOI:10.1016/j.ophtha.2020.06.004
10. Zhang H, Yang P, Li Y, Zhang W, Li S. Effect of low-concentration atropine eye drops in controlling the progression of myopia in children: A one- and two-year follow-up study. *Ophthalmic epidemiology*. Jun 2024; 31(3):240-248. DOI:10.1080/09286586.2023.223246.